

호산구 식도염의 임상병리학적 특징 분석: 비폐쇄성 연하곤란과의 비교 연구

김광현 · 정일형 · 김지현 · 윤영훈 · 윤선옥* · 박효진 · 이상인

연세대학교 의과대학 강남세브란스병원 소화기내과학교실, *병리학교실

Analysis of the Clinicopathologic Features of Eosinophilic Esophagitis: Comparative Study with Nonobstructive Dysphagia

Kwang Hyun Kim, M.D., Il Hyung Chung, M.D., Jie-Hyun Kim, M.D., Young Hoon Yoon, M.D., Sun Och Yoon, M.D.*, Hyojin Park, M.D. and Sang In Lee, M.D.

Departments of Internal Medicine and *Pathology, Gangnam Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Background/Aims: Eosinophilic esophagitis (EoE) has emerged as one of the most common causes of dysphagia and esophageal food impactions. However, it is doubtful that gastroenterologists and pathologists make the correct diagnosis of EoE because of the insufficient recognition of EoE based on the endoscopic and pathological findings. This study was performed to investigate the symptoms and the endoscopic and pathologic findings of EoE as compared with those of nonobstructive dysphagia (NOD).

Methods: We retrospectively reviewed the medical records and the endoscopic and pathologic findings from 12 patients who were diagnosed with EoE based on an eosinophil count of ≥ 20 per high-power field (HPF) and 13 patients diagnosed with NOD, and these patients were treated at our hospital from June 2006 till October 2010.

Results: The endoscopic findings of EoE included rings (41.7%), furrows (75.0%), exudates (33.3%), mucosal friability (8.3%) and multi-findings (6.7%). Furrows and multi-findings were identified more frequently in EoE as comparison to that in NOD. The pathologic findings revealed that the maximal eosinophil counts/HPF were 87.2 (range 20~232) and 2.2 (0~11) in EoE and NOD, respectively. Moreover, eosinophil microabscess (58.3%), degranulation (100%) and spongiosis (91.7%) were more significantly observed in EoE compared with that in NOD.

Conclusions: EoE had specific endoscopic and clinicopathologic features that distinguish it from NOD. For patients with dysphagia, the endoscopic and pathologic findings of EoE should be kept in mind. (*Korean J Gastrointest Endosc* 2011;42:143-151)

Key Words: Eosinophilic esophagitis, Nonobstructive dysphagia, Pathologic finding, Endoscopic finding

교신저자.

윤선옥
연세대학교 의과대학 강남세브란스병원
병리학교실
(135-720), 서울시 강남구 도곡동 146-92
전화: 02-2019-2791
팩스: 02-3463-3882
이메일: SOYOON@yuhs.ac

접수: 2010년 12월 6일

승인: 2011년 2월 16일

서론

호산구 식도염은 임상적으로 삼킴 곤란이나 음식 막힘을 동반하며, 내시경을 통한 식도 조직검사에서 과도한 호산구의 침

윤을 병리적 특징으로 하는 질환이다.^{1,2} 과거에는 식도의 호산구 침윤이 역류성 식도염의 병리적 특징 중 하나로 생각하였으나,³ 1993년 Attwood 등이 역류성 식도염과 구별되는 임상적, 병리적 소견을 가진 개별적인 질환으로서 호산구 식도염을 기술하였다.⁴

호산구 식도염은 많지 않은 질환이나 최근 질병에 대한 관심과 함께 다른 알레르기 질환의 증가로 인하여 그 유병률이 증가 추세로 알려져 있으며,^{5,6} 이에 따라 호산구 식도염에 대한 연구도 활발히 이루어지고 있다.⁷ 그러나, 이와 같은 연구의 진행이나 질병에 대한 인식의 증가에도 불구하고 아직도 호산구 식도염의 진단이 적절히 이루어지는지는 명확하지 않다.⁸ 호산구 식도염의 내시경 소견은 식도의 원형 주름(ring), 선상 골(furrow), 삼출물(exudates), 결절(nodule), 점막의 취약성(friability), 협착 등이 알려져 있으나 각각의 병리소견이 특징적이지 않으며,¹ 약 10%에서는 내시경으로 정상인 환자에서도 조직학적으로 호산구 식도염이 확인됨이 보고되었다.⁹ 이와 같이 내시경 소견이 진단에 특이적이지 않으며 식도 조직검사를 통한 병리학적 확인이 반드시 필요하나 식도 조직검사의 개수가 적을 경우 진단의 민감도는 현격히 감소하여¹⁰ 진단에 어려움이 있다. 또한 병리적으로도 병리과 의사 간의 판독의 상이함과¹¹ 역류성 식도염이나 식도 칸디다증, 만성 염증, 바렛 식도염으로의 오진⁸ 등으로 인하여 호산구 식도염의 진단이 제대로 되지 않는 것이 보고된 바 있다. 특히, 역류성 식도염의 경우에서도 식도 조직의 호산구 침윤이 관찰될 수 있으며, 심한 역류성 식도염에서는 현미경 고배율에서 20개 이상의 호산구 침윤을 관찰할 수 있어,¹² 호산구 침윤 이외의 다른 호산구 식도염의 병리적 특징에 대한 연구들이 꾸준히 보고되고 있다.

국내에서도 2002년 호산구 식도염에 대한 첫 증례 보고가 발표된 이후,¹³ 이에 대한 연구가 활발히 이루어지고 있으나 주로 유병률과¹⁴ 내시경 소견 및 임상적 특징에^{15,16} 국한되어 있으며 호산구 식도염의 병리적 특징에 주목하였던 연구는 없었다. 저자들은 호산구 식도염과 임상적으로 유사한 비폐쇄성 연하곤란 환자들의 동반 증상, 내시경 소견, 병리 소견을 호산구 식도염 환자들과 비교, 분석함으로써 한국인에서 호산구 식도염의 임상병리학적 특징을 명확히 하고자 한다.

대상 및 방법

1. 대상

2006년 6월부터 2010년 10월까지 연세대학교 의과대학 강남세브란스병원에서 내시경을 시행 받은 환자들 중 식도 조직검사에서 현미경 고배율에서 20개 이상의 호산구가 확인된 호산구 식도염 환자 12명과, 대조군으로 같은 기간 동안 호산구 식도염의 흔한 임상 증상 중 하나인 연하곤란을 호소하여 내시경을 시행 받은 비폐쇄성 연하곤란 환자 13명이 연속적으로 연구에 포함되었다. 비폐쇄성 연하곤란 환자는 내시경을 통해 식도의 기계적 폐쇄가 없는 것이 확인되었으며 이후 식도 조직검사를 시행 받았다. 대상 환자들은 18세 이상의 성인으로서 호산구 증을 유발할 수 있는 약물을 복용하거나 호산구 침착이 유발될 수 있는 전신질환이 있는 경우를 제외하였으며 식도 조직검사

이외에 위와 십이지장의 조직검사를 시행하여 미만성 호산구 위장염을 배제하였다. 식도 조직검사는 상절치에서 35 cm 및 30 cm 위치 식도체부에서 각각 2개씩 시행하였다. 이후 임상적 필요에 따라 호산구 식도염 환자 중 일부는 피부단자검사(skin prick test), total immunoglobulin E (IgE), 바륨 식도조영술, 식도내압검사를 받았으며 비폐쇄성 연하곤란 환자의 일부는 바륨 식도조영술과 식도내압검사를 받았다.

2. 방법

양군의 임상 증상, 내시경 소견 및 병리 소견을 후향적으로 비교 분석 하였다. 임상 증상으로 연하곤란, 음식 막힘, 흉통, 가슴쓰림 유무를 비교하였고, 내시경 소견으로 원형 주름, 종방향의 골, 백색의 삼출물 또는 결절, 점막의 취약성 및 역류성 식도염의 유무를 비교하였다(Fig. 1). 식도 조직은 H&E 염색을 시행하였으며 이후 호산구 개수와 호산구 미세농양(microabscess), 호산구 탈과립(degranulation), 고유판 유두부(lamina propria papillae)의 길이 증가, 고유판 섬유화, 기저 세포층 증식(basal zone hyperplasia), 해면화(spongiosis) 유무(Fig. 2)를 평가하였다. 호산구 개수는 현미경 고배율(400배)에서 관찰된 최대 호산구 개수로 하였으며, 호산구 미세농양은 4개 이상의 호산구의 응집, 호산구 탈과립은 유리 호산과립(free eosinophil granule)의 관찰, 기저 세포층 증식은 최대 기저 세포층 두께가 상피세포층 두께의 25% 이상으로 측정, 고유판 유두부 길이가 증가하는 상피층 높이(epithelial height)의 75% 이상으로 측정되는 것으로 정의하였다. 병리 슬라이드는 관찰자 간의 차이를 배제하기 위하여 한 명의 소화기 병리 의사가 판독하였다.

3. 통계 분석

모든 자료는 환자 수(퍼센트) 또는 평균(표준편차)으로 기술하였다. 호산구 식도염 환자군과 비폐쇄성 연하곤란 환자군의 통계 분석에서 연속형 변수는 Mann-Whitney 검정을 이용하였으며, 범주형 변수들은 카이제곱 검정 또는 Fisher의 정확한 검정을 이용하여 분석하였다. 내시경 소견과 병리 소견과의 상관관계는 이변량 상관 분석을 통해 Spearman 상관 계수를 분석하거나 교차분석을 통해 odd ratio (OR)와 95% 신뢰구간을 분석하였다. p 값은 0.05 이하를 통계적으로 유의하다고 정의하였으며, 모든 통계 분석은 SPSS 통계 프로그램 17.0을 이용하였다.

결과

1. 환자 특징 및 증상 비교 분석

호산구 식도염에서 비폐쇄성 연하곤란과 비교하여 남성의 비율이 유의하게 높았으며(9명[75.0%] 대 4명[30.8%]; $p=0.04$), 연령은 차이가 없었다. 호산구 식도염 환자 중 8명(66.7%)이

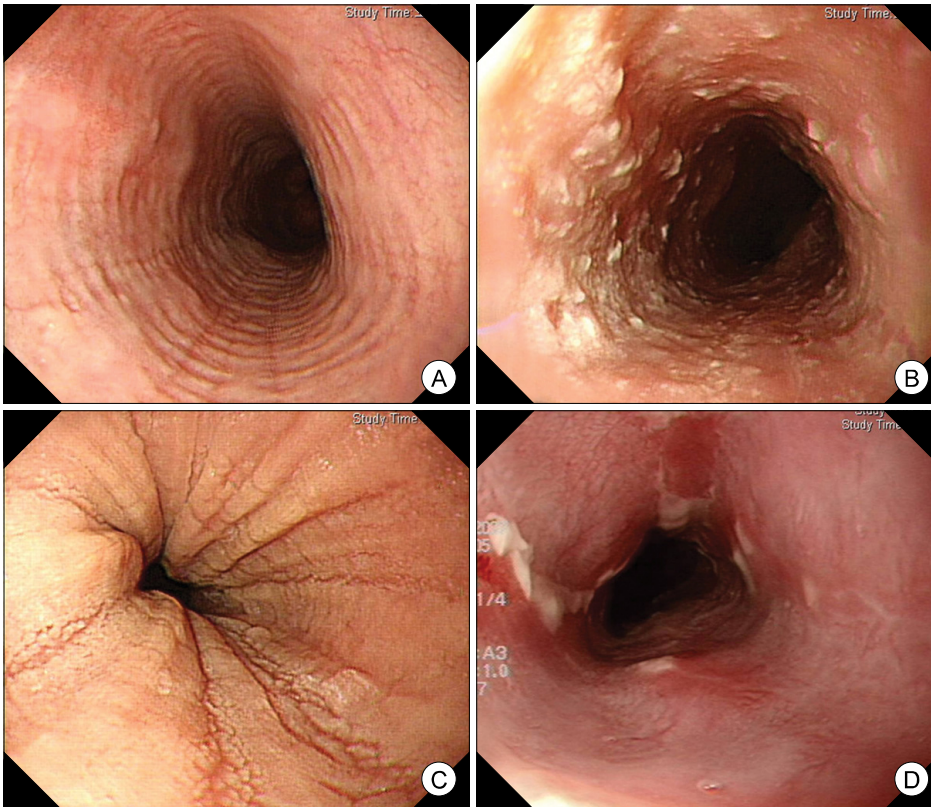


Figure 1. Endoscopic findings. (A) It shows multiple circumferential rings and furrows. (B) It shows exudates with nodules. (C) It shows longitudinal furrows with nodules. (D) It shows friability of mucosa covered with exudates.

연하곤란을 호소하였으며 음식 막힘은 6명(50.0%), 가슴쓰림과 흉통은 각각 1명(8.3%), 2명(16.7%)이 호소하였다. 임상 증상은 중복담변을 포함하였으며 호산구 식도염 환자 중 연하곤란 또는 음식 막힘을 호소한 환자는 11명(91.6%)이었으며 이 외 1명은 흉통을 호소하였다. 이러한 임상 증상은 비폐쇄성 연하곤란과 비교하였을 때 유의한 차이가 없었다(Table 1).

호산구 식도염 환자 중 4명이 피부단자검사와 total IgE 검사를 시행받았다. 피부단자 검사에서는 3명이 알레르기항원(allergen)이 확인되었으며 total IgE는 2명에서 높은 수치를 보였다. 호산구 식도염 환자 중 바륨 식도조영술과 식도내압검사는 각각 4명과 1명에서 하였으며 검사 결과는 정상이었다. 비폐쇄성 연하곤란 환자 중 식도내압검사는 5명이 받았으며 그 중 3명은 정상이었으며 2명은 비효과적 식도 운동성(ineffective esophageal motility)을 보였다. 그러나 식도내압검사에서 이상 소견을 보였던 2명을 포함한 8명의 바륨 식도조영술을 받은 환자에서 이상소견은 관찰되지 않았다.

2. 내시경 소견 비교 분석

호산구 식도염의 내시경에서 원형 주름 5명(41.7%), 선상 골 9명(75.0%), 삼출물 및 결절 4명(33.3%), 점막 취약성은 1명(8.3%)이 관찰되었으며, 2가지 이상의 소견을 함께 보인 경우는 8명(6.7%)에서 관찰되었다. 비폐쇄성 연하곤란 환자에서도

원형 주름 3명(23.1%), 선상 골 3명(23.1%), 삼출물 1명(7.7%), 2가지 이상의 소견을 함께 보인 경우는 2명(15.4%)이 관찰되었으나, 통계학적으로 선상 골($p=0.02$)과 2가지 이상의 소견($p=0.02$)이 호산구 식도염 환자군에서 유의하게 많이 관찰되었다(Table 1). 내시경에서 역류성 식도염은 호산구 식도염 환자군에서 1명, 비폐쇄성 연하곤란 환자군에서 3명이 관찰되었으며 이는 통계학적으로 차이가 없었다.

3. 병리 소견 비교 분석

양군의 병리 소견을 비교하였을 때, 고배율 시야당 호산구의 개수는 호산구 식도염에서 87.2개(20~232개)로 비폐쇄성 연하곤란에서 2.2개(0~11개)와 비교하여 유의하게 많았다($p<0.01$). 또한, 호산구 식도염에서 비폐쇄성 연하곤란과 비교하여 호산구 미세농양(7명 대 0명; $p<0.01$), 호산구 탈과립(12명 대 1명; $p<0.01$), 해면화(11명 대 5명; $p=0.01$)가 통계학적으로 유의하게 많이 관찰되었으나, 고유판 유두부 길이 증가(4명 대 1명; $p=0.30$), 고유판 섬유화(1명 대 2명; $p=0.51$), 기저 세포층 증식(6명 대 3명; $p=0.18$)은 차이가 없었다(Table 1).

4. 내시경 소견에 따른 병리 소견 연관 관계 분석

내시경 소견에 따른 병리 소견의 연관 관계를 분석한 결과 내시경에서 선상 골을 보인 경우 보이지 않았던 경우와 비교하

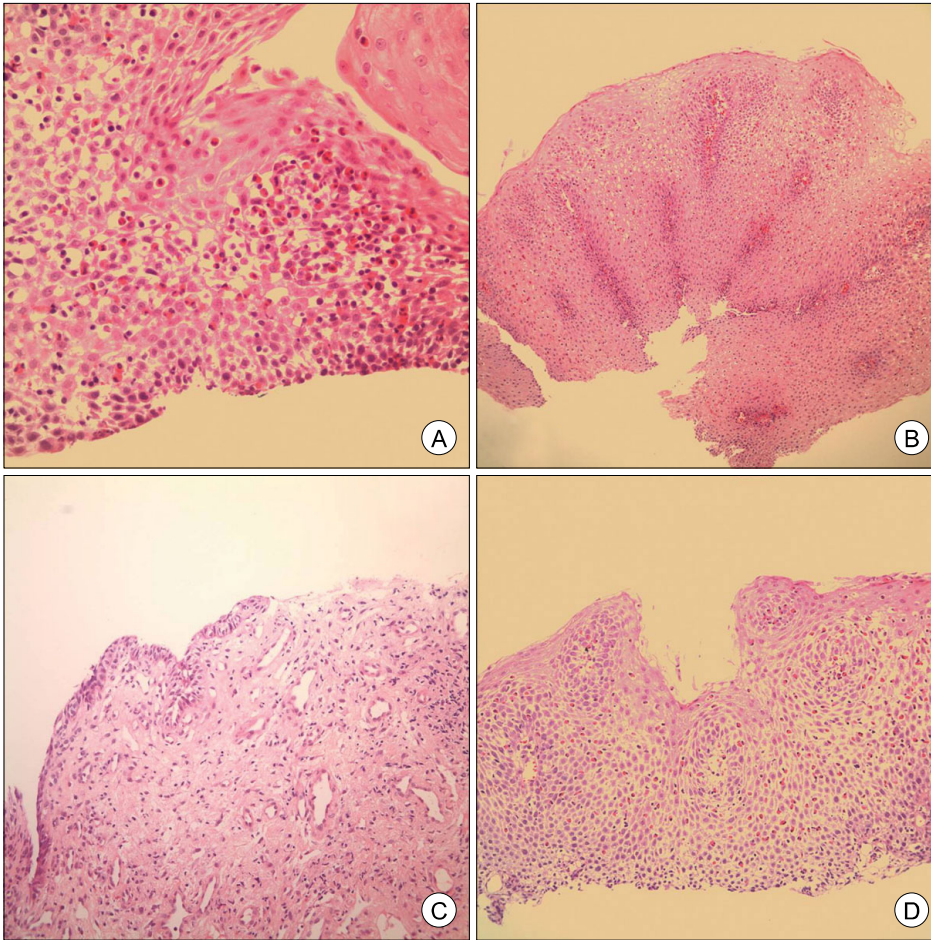


Figure 2. Pathologic findings. (A) It shows numerous eosinophils infiltration accompanied with eosinophil microabscess and degranulation (H&E stain, $\times 400$). (B) It shows elongation of the lamina propria papillae which is defined as greater than 75% of the thickness of the epithelium (H&E stain, $\times 100$). (C) It shows fibrotic changes of lamina propria (H&E stain, $\times 200$). (D) It shows the presence of basal zone hyperplasia which is defined as greater than 25% of the thickness of the epithelium (H&E stain, $\times 200$).

여 최대 호산구의 평균 개수(60.7개 대 26.6개; $p < 0.01$), 호산구 탈과립(OR 6.75, 95% 신뢰구간 1.16 ~ 39.20; $p = 0.04$), 해면화(OR 17.6, 95% 신뢰구간 1.74 ~ 181.29; $p = 0.01$)에서 연관성을 보였으며, 내시경상 2개 이상의 소견을 보인 경우 그렇지 않았던 경우와 비교하여 최대 호산구의 평균개수(70.1개 대 24.9개; $p < 0.01$), 호산구 미세농양(OR 21.00, 95% 신뢰구간 1.92 ~ 229.39; $p < 0.01$), 호산구 탈과립(OR 8.00, 95% 신뢰구간 1.22 ~ 52.69; $p = 0.04$), 해면화(OR 2.50, 95% 신뢰구간 1.36 ~ 4.65; $p < 0.01$), 기저 세포층 증식(OR 20.00, 95% 신뢰구간 1.68 ~ 238.63; $p = 0.02$)에서 통계학적으로 유의한 연관성을 보였다(Table 2, 3). 그러나 호산구 식도염 환자만을 대상으로 내시경 소견에 따른 병리 소견의 연관 관계를 분석한 결과에서는 유의한 연관 관계를 보이는 지표는 없었다. 또한, 임상 증상에 따른 병리 소견의 연관 관계 분석에서도 유의한 지표는 발견되지 않았다.

고찰

연하곤란은 연령별로 다양한 유병률을 보이며 고령에서는 보다 많이 관찰되는 비교적 흔한 증상이며,¹⁷ 이는 또한 일종의 경고 증상으로 연하곤란을 유발하는 여러 가지 감별 질환에 대한 적절한 검사가 요구된다. 저자들은 연하곤란을 주증상으로 하는 호산구 식도염과 비폐쇄성 연하곤란 환자에서 내시경 소견 및 내시경을 통한 식도 조직 병리의 소견을 비교하여 호산구 식도염의 특징을 연구하였다. 특히, 기존의 호산구 식도염의 병리적 특징인 과도한 호산구의 침윤 이외에 다른 병리적 소견들에 대해 재검토함으로써 호산구 식도염의 병리적 특징을 명확히 하고자 하였으며, 추가적으로 병리적 소견에 따른 내시경적 식도 점막 변화를 분석하였다.

호산구 식도염의 내시경 소견은 매우 다양한 것으로 알려져 있으며, 본 연구에서 제시한 호산구 식도염의 주된 내시경 소견인 원형 주름, 선상 골, 삼출물 및 결절, 점막의 취약성 이외에도 전반적인 식도 좁아짐, 부분적인 협착, 식도 용종 등이 있

Table 1. Comparison of Characteristics, Symptom, Endoscopic and Pathologic Findings in Eosinophilic Esophagitis (EoE) and Nonobstructive Dysphagia (NOD)

Characteristics	EoE (N=12) (n, %)	NOD (N=13) (n, %)	p-value
Male	9 (75.0)	4 (30.8)	0.04
Age (years, mean, range)	51.8 (33~83)	51.6 (23~67)	0.81
Symptom			
Dysphagia	8 (66.7)	13 (100.0)	0.04
Food impact	6 (50.0)	6 (46.2)	1.00
Heartburn	1 (8.3)	4 (30.8)	0.32
Chest pain	2 (16.7)	4 (30.8)	0.65
Endoscopic findings			
Ring	5 (41.7)	3 (23.1)	0.41
Furrow	9 (75.0)	3 (23.1)	0.02
Exudate	4 (33.3)	1 (7.7)	0.16
Friability	1 (8.3)	0 (0.0)	0.48
≥2 findings	8 (66.7)	2 (15.4)	0.02
Pathologic findings			
Eosinophil			
Maximal count (mean, range)	87.2 (20~232)	2.2 (0~11)	<0.01
Microabscess	7 (58.3)	0 (0.0)	<0.01
Degranulation	12 (100.0)	1 (7.6)	<0.01
Lamina propria			
Papillae longation	4 (40.0)	1 (7.6)	0.30
Fibrosis	1 (8.3)	2 (15.4)	0.51
Spongiosis	11 (91.7)	5 (38.5)	0.01
Basal zone hyperplasia	6 (50.0)	3 (23.1)	0.18

EoE, eosinophilic esophagitis; NOD, nonobstructive dysphagia.

Table 2. Correlation between Endoscopic Finding and Maximal Eosinophil Count

	Endoscopic findings	maximal EC (mean ± SD)	p-value
Ring	Yes	55.8 ± 26.2	0.29
	No	36.9 ± 15.0	
Furrow	Yes	60.7 ± 17.9	<0.01
	No	26.6 ± 18.2	
Exudate	Yes	97.4 ± 37.5	0.08
	No	29.4 ± 12.0	
Friability	Yes	82.0	0.48
	No	41.3 ± 13.4	
≥2 findings	Yes	70.1 ± 19.9	<0.01
	No	24.9 ± 16.0	

EC, eosinophil count.

다. 약 10%의 호산구 식도염 환자의 내시경에서 정상 식도 모양이 관찰된다고는 하나,⁹ 한 연구에서는 내시경 소견으로 원형 주름, 선상 골, 판(plaque)이나 협착을 보인 경우 호산구 식도염에 대한 민감도, 특이도, 음성 예측도가 각각 72%, 89%, 98%

로 보고한 것과 같이¹⁸ 내시경 소견은 호산구 식도염을 의심하고 진단하는데 중요한 지표로 사용될 수 있다. 본 연구에서도 내시경에서 선상 골이 확인된 경우 단일 내시경 소견으로 호산구 식도염을 진단하는 데 유의한 결과를 확인할 수 있었으며, 또한 2가지 이상의 호산구 식도염을 시사하는 소견이 관찰된 경우도 호산구 식도염의 진단에 도움이 되는 것으로 확인하였다. 이는 호산구 식도염 환자에서 내시경을 시행할 때 호산구 식도염의 내시경 소견에 대한 숙지와 관심이 요구되는 이유로 해석할 수 있다.

본 연구의 결과 중 내시경 소견에서 식도 협착을 보였던 호산구 식도염 환자가 없었다는 데 주목할 필요가 있다. 호산구 식도염의 역학 및 인종에 따른 차이는 면밀히 연구된 바 없으나, 서구의 보고에 따르면 식도 협착은 호산구 식도염에서 20~39.7%로 흔히 관찰되는 소견이었으며,^{19,20} 성인 환자 30명을 최장 11.5년(평균 7.2년)간 추적 관찰하였을 때 이 중 11명이 식도 협착으로 인하여 식도 확장술을 받은 것이 보고되었다.²¹ 그러나, 국내에서는 식도 협착이 있었던 증례는 2009년 Park 등이 1예를 보고하였을 뿐이며,²² 이외 본 연구의 12명의 환자 뿐 아니라 국내에서 발표된 호산구 식도염에 대한 연구 및 증

Table 3. Correlation between Endoscopic and Pathologic Findings

Endoscopic feature	Pathologic findings	no. (%)	OR (95% CI)	p-value
Ring	Microabscess	3 (37.5)	1.95 (0.31 ~ 12.01)	0.64
	Degranulation	5 (62.5)	1.86 (0.34 ~ 10.46)	0.67
	Papillae elongation	2 (40.0)	2.67 (0.30 ~ 23.86)	0.56
	Fibrosis	0 (0.0)		
	Spongiosis	7 (87.5)	6.22 (0.62 ~ 62.16)	0.18
	BZH	4 (66.7)	3.60 (0.48 ~ 27.11)	0.34
Furrow	Microabscess	5 (41.7)	3.93 (0.59 ~ 26.11)	0.20
	Degranulation	9 (75.0)	6.75 (1.16 ~ 39.20)	0.04
	Papillae elongation	4 (44.4)	8.00 (0.70 ~ 91.80)	0.13
	Fibrosis	0 (0.0)		
	Spongiosis	11(91.7)	17.6 (1.74 ~ 181.29)	0.01
	BZH	6 (66.7)	5.33 (0.78 ~ 36.33)	0.18
Exudate	Microabscess	4 (80.0)	22.67 (1.84 ~ 279.37)	0.01
	Degranulation	4 (80.0)	4.89 (0.46 ~ 51.87)	0.32
	Papillae elongation	1 (25.0)	1.00 (0.08 ~ 12.56)	1.00
	Fibrosis	2 (40.0)	5.33 (0.34 ~ 82.83)	0.51
	Spongiosis	5 (100.0)	1.82 (1.22 ~ 2.70)	0.12
	BZH	3 (100.0)	2.83 (1.489 ~ 5.393)	0.07
Friability	Microabscess	1 (100.0)	4.00 (2.00 ~ 8.00)	0.28
	Degranulation	1 (100.0)	2.00 (1.34 ~ 2.98)	1.00
	Papillae elongation	0 (0.0)		
	Fibrosis	1 (100.0)	6.50 (1.82 ~ 23.26)	0.21
	Spongiosis	1 (100.0)	1.60 (1.17 ~ 2.18)	1.00
	BZH	1 (100.0)	2.36 (1.40 ~ 4.02)	0.45
≥ 2 findings	Microabscess	6 (60.0)	21.00 (1.92 ~ 229.39)	<0.01
	Degranulation	8 (80.0)	8.00 (1.22 ~ 52.69)	0.04
	Papillae elongation	3 (42.9)	4.13 (0.49 ~ 34.50)	0.29
	Fibrosis	1 (14.3)	0.48 (0.03 ~ 6.06)	1.00
	Spongiosis	10 (100.0)	2.50 (1.36 ~ 4.65)	<0.01
	BZH	6 (85.7)	20.00 (1.68 ~ 238.63)	0.02

OR, odd ratio; 95% CI, 95% confidence interval; BZH, basal zone hyperplasia.

레 보고에서 식도 협착 소견은 없었다. 이를 통해 국내의 호산구 식도염에 대한 연구나 증례 보고에 포함되지 않은 더 많은 수의 호산구 식도염으로 인한 식도 협착 환자의 존재를 배제할 수 없으나, 서구에서 관찰되는 빈도보다는 훨씬 낮은 비율임을 추측할 수 있다. 내시경 소견 이외에도 서구의 연구들과 국내의 연구들을 고찰하였을 때 호산구 식도염의 임상 증상에서도 차이가 있었다. Straumann 등의 보고에서는 251명의 호산구 식도염 환자 중 87명(34.7%)이 음식 막힘으로 인하여 내시경을 통한 막힌 음식 제거를 시행 받았으며,²³ 이외의 다른 연구들에서도 호산구 식도염 환자에서 음식 막힘이 위내시경을 통해 확인된 경우가 56%로 높은 비율로 제시되었다.^{21,24,25} 또한, 호산구 식도염을 진단받은 적 없는 음식 막힘을 주소로 내원한 31명의 환자 중 17명(54.8%)이 호산구 식도염을 처음 진단받은 것과²⁶ 같이 내시경을 통해 음식 막힘이 확인되는 것은 서구에서 호산구 식도염의 흔한 증상으로 인식되고 있다. 그러나 본

연구에서 호산구 식도염 환자 중 6명(50%)만 음식 막힘을 호소 하였으며 이로 인하여 응급으로 내시경을 시행 받거나 실제로 내시경 소견에서 음식 막힘이 확인된 환자는 없었다. 또한, 다른 국내 연구 및 증례 보고에서도 내시경에서 음식 막힘이 확인된 증례는 없었다. 서구와 한국에서 이러한 임상 증상 및 내시경 소견의 상이함이 실제로 존재한다고 가정한다면 그 원인이 무엇인지 연구할 필요가 있으며, 호산구 식도염의 병리 소견의 비교가 그 방법 중 하나로 제시될 수 있다.

호산구의 식도 침윤은 호산구 식도염의 진단에 있어 중요한 소견이나 역류성 식도염, 감염, 약물 유발성 식도염 등에서도 관찰될 수 있다.^{1,10,27} 그러나 호산구 식도염 환자의 모든 조직 검사에서 호산구의 과도한 침윤이 확인되는 것은 아니며,^{10,27} 역류성 식도염과 같은 감별 질환에서 호산구의 개수만을 통한 진단이 부정확하다는 의문이 제기되고 있어¹² 호산구의 침윤 이외의 다른 병리 소견에 대한 연구가 꾸준히 이루어지고 있

다. 비교적 잘 알려진 병리 소견으로는 본 연구에서 관찰하였던 호산구 미세농양, 호산구 탈과립, 기저 세포층의 증식, 해면화, 유두부 길이 증가, 유두부 섬유화 이외에도 상피하층(subepithelial) 섬유화, 림프구 및 비만 세포의 침윤 등이 있다.²⁸ 이러한 소견들이 호산구 식도염의 진단에 특이적인지,¹² 다른 식도염과의 감별에 도움이 되는지,²⁹ 증상 및 내시경 소견과 연관이 있는지에¹⁰ 대한 연구가 진행 중이다. 저자들은 호산구의 침윤 이외에 어떠한 병리 소견이 호산구 식도염의 특징으로 관찰되는지, 이러한 소견들이 내시경 소견과 상관 관계가 있는지에 주목하여, 임상적으로 연하곤란을 호소하는 비폐쇄성 연하곤란 환자의 식도 조직과의 비교를 통한 연구를 시행하였다. 본 연구 결과 호산구 미세농양, 호산구 탈과립, 해면화는 호산구 식도염과 비폐쇄성 연하곤란에 있어 통계적으로 유의한 차이를 보였으며 유두부 길이 증가와 기저 세포층 증식은 통계적으로 유의하지는 않았으나 호산구 식도염에서 보다 높은 빈도로 관찰되었다. 최근 호산구 식도염의 병리 소견에 대한 서구 연구들의 병리 지표들은 다양한 비율로 제시되었다. 즉, 호산구 미세 농양은 42~75%,^{10,20,26,30} 호산구 탈과립은 52~94%,^{10,20} 유두부 길이 증가는 73~88%,^{21,30,31} 유두부 섬유화는 39%,³⁰ 기저 세포층 증식은 65~93%,^{10,21,30,31} 해면화는 89~98%로^{20,31} 제시되었다. 저자들의 연구에서도 호산구 미세 농양, 호산구 탈과립, 해면화는 서구의 연구들과 비슷한 결과를 보여 주었으나 유두부 길이 증가, 유두부 섬유화, 기저 세포층 증식은 낮은 빈도로 관찰되었다. 기저 세포층 증식과 같은 경우 소아에서 역류성 식도염과 구별되는 호산구 식도염의 특징 중 하나라는 보고도 있으나,³² 식도 조직에서 고유관이나 기저 세포층은 적절한 검체 채취가 이루어졌을 경우에 검사가 가능하며 또한 식도의 염증을 일으키는 다른 질환에서도 관찰될 수 있는 소견이므로 이의 해석에 유의할 필요가 있다. 그러나, 이와 같은 병리 소견의 상이함은 국내의 호산구 식도염이 서구의 호산구 식도염과 비교하여 보다 적은 염증 반응을 동반한다는 것을 추측해 볼 수 있게 하며, 이에 대한 추가적인 연구로서 서구와 국내의 호산구 식도염 병리 소견의 직접 비교 및 보다 다양한 병리 지표를 가지고 계획한 추가적인 관찰 등이 필요하리라 생각된다. 특히, 저자들이 연구하였던 병리 지표에 포함되지 않은 상피하층 섬유화의 경우 다른 연구에서는 소아 호산구 식도염 환자의 57%에서 관찰되었으며 상피하층의 섬유화가 있는 경우에서만 연하곤란 및 음식 막힘을 호소하였던 것을 보고하였고,³³ 성인에서도 역류성 식도염과 구별되는 호산구 식도염의 주요한 병리 지표라는 보고가 있어²⁹ 이에 대한 추가적인 연구가 요구된다.

저자들은 호산구 식도염의 내시경 소견 각각에 따른 병리적 지표의 상관 관계를 분석하였으며 일부 유의한 결과를 확인하였다. 내시경에서 선상 골이 있었던 경우 호산구의 개수, 호산구 탈과립(OR 6.75), 해면화(OR 17.60)에서 유의한 상관 관계

를 보였다. 그리고, 호산구 식도염을 의심할 수 있는 내시경 소견이 2가지 이상일 때, 호산구의 개수, 호산구 미세농양(OR 21.00), 호산구 탈과립(OR 8.00), 해면화(OR 2.50), 기저 세포층 증식(OR 20.00)에서 유의한 상관 관계를 보여, 단일 소견으로 선상 골을 보였던 경우와 비교하여 보다 많은 병리 지표에서 유의한 상관 관계를 보였으며, 상관 관계의 정도도 보다 큰 것을 알 수 있었다. 내시경에서 삼출물이 확인된 경우 호산구 미세농양(OR 22.67)과 유의한 상관 관계가 있었다. 호산구 식도염 환자만을 대상으로 내시경 소견과 병리 소견을 분석하였을 때에는 통계학적으로 유의한 상관 관계를 보이는 지표는 없었다. 이는 본 연구에 참여한 호산구 식도염 환자의 수가 상대적으로 적어 통계학적 추론력을 가지지 못한 결과로 생각된다. 본 연구의 결과는 호산구 식도염의 내시경 소견 및 병리 소견을 연구한 이전의 연구에서 호산구 미세농양의 경우 삼출물을 특징으로 하는 내시경 소견을 보일 수 있다는 결과와³⁴ 내시경 소견으로 선상 골을 보인 경우 병리 소견으로 해면화를 보이며,³⁵ 활동성 질환임을 의심할 수 있다는 결과와 부합하였다.³⁶ 이와 같은 결과들을 통해 내시경에서 호산구 식도염을 의심할 수 있는 소견이 관찰될 때 이와 동반된 특정한 조직학적 변화를 추측할 수 있으며, 식도 점막 채취 시 이를 참고하여 조직검사를 시행할 수 있다. 그러나 다른 연구에서 호산구 식도염이라 하더라도 정상 점막을 보이거나,⁹ 식도 조직검사의 시행 위치 및 개수에 따라서 각기 다른 병리 소견을 보였던 것과 같이¹⁰ 내시경 소견과 병리 소견의 연관 관계는 아직 명확하지 않다. 저자들의 연구에서 사용된 병리 지표 이외에도 상피하층 섬유화,^{29,33} 비만세포³⁷ 등에 대한 임상 증상 및 내시경 소견, 병리 소견에 대한 연구들이 진행 중이며 병리 소견과 내시경 소견에 대한 추가적인 연구가 요구된다.

최근 호산구 식도염의 병리 소견에 대한 연구들에서 역류성 식도염과의 감별진단에 주목하는 경우가 많다. 이는 역류성 식도염 역시 식도 점막에 호산구 침윤을 동반할 수 있으며 호산구의 침윤만으로는 역류성 식도염을 호산구 식도염으로 오진할 가능성이 있기 때문이다.^{29,30,32} 본 연구에 포함된 호산구 식도염과 비폐쇄성 연하곤란 환자에서 내시경을 통해 역류성 식도염이 각각 1명과 3명에서 확인되었으며 양 군에서 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 또한, 역류성 식도염의 정도를 LA 분류를 통해 세분화 하면 호산구 식도염 환자는 LA 분류 A였으며 비폐쇄성 연하곤란 환자는 LA분류 B가 1명, C가 2명이었다. 그러나, LA 분류 C인 역류성 식도염 환자의 고배율 시야당 호산구 최대 개수는 0개와 6개로 명확한 호산구 침윤의 증거는 없었다. 따라서 심한 역류성 식도염 환자에서 침윤된 호산구의 개수가 호산구 식도염과의 감별점이 되지 않았다는 이전의 연구의 결과와¹² 본 연구에서 심한 역류성 식도염 환자가 호산구 식도염 환자군에 포함되지 않은 점, 상대적으로 심한 역류성 식도염 환자가 비폐쇄성 연하곤란군에 포함되었으며 이 환자들

의 호산구 수치가 높지 않은 점들을 고려할 때, 저자들의 연구에서 역류성 식도염으로 인한 치우침(bias)은 없었다고 생각한다.

본 연구의 제한점으로는 후향적으로 이루어졌으며, 연구에 포함된 호산구 식도염의 증례수가 상대적으로 적으며, 서구와의 직접적인 비교 연구가 아니었다는 점에 있다. 또한, 비폐쇄성 연하곤란의 병인 중 하나로 식도 운동의 이상을 고려할 수 있으며, 임상적 적용의 한계로 인하여 본 연구에 포함된 호산구 식도염 및 비폐쇄성 연하곤란 환자의 일부에서만 24시간 식도 산도 검사를 시행한 것도 본 연구의 제한점이라 할 수 있다. 따라서, 향후 전향적 대규모 연구를 계획하여 임상 증상, 내시경 소견 및 보다 다양한 병리 지표들을 통해 호산구 식도염의 병태 생리학적 규명 및 한국인에서 호산구 식도염의 특징에 대한 연구가 필요하다.

결론으로 본 연구는 임상에서 흔히 접하는 연하곤란을 호소하는 환자를 대상으로 하여 그 원인 중 하나인 호산구 식도염과 비폐쇄성 연하곤란 환자의 내시경 소견 및 병리소견을 연구하였으며 일부 지표들에서 비폐쇄성 연하곤란과 구별되는 호산구 식도염의 특징을 확인하였다. 특히 국내에서는 처음으로 호산구 식도염의 다양한 병리 소견과 이에 따른 내시경 소견을 분석함으로써, 한국인에서의 호산구 식도염의 임상병리학적 특징을 명확히 하였으며, 본 연구 결과와 기존의 서구 연구들과의 비교를 통해 한국의 호산구 식도염이 보다 경증의 임상 증상과 내시경 소견을 나타내며 병리 소견에서도 일부 차이가 있음을 추측할 수 있었다.

요약

목적: 호산구 식도염(eosinophilic esophagitis, EoE)은 식도의 과도한 호산구 침윤으로 인하여 연하 곤란 등의 증상을 일으키는 드문 질환이나, 최근 유병률이 증가하고 있다. 그러나 아직도 이에 대한 임상적, 병리적 인지 부족으로 인하여 진단이 적절히 이루어지지 않고 있다. 저자들은 비폐쇄성 연하곤란(nonobstructive dysphagia, NOD) 환자의 임상 증상, 내시경, 식도 조직의 병리 소견과의 비교를 통하여 EoE의 내시경 소견 및 임상병리적 특징을 고찰하였다.

대상 및 방법: 2006년 6월부터 2010년 10월까지 강남세브란스 병원에서 내시경을 받은 환자들 중, EoE로 진단된 12명과 연하곤란으로 식도 조직검사를 받은 NOD 13명을 대상으로 하였다. EoE의 진단은 식도 조직검사 상 고배율 시야 당 호산구가 20개 이상 관찰되는 것으로 하였으며, 양 군의 내시경 소견과 병리 슬라이드를 후향적으로 재검토하여 병리 소견을 비교하였다.

결과: EoE의 내시경 소견은 원형 주름(41.7%), 골(75%), 삼출물(33.3%), 점막 취약성(8.3%), 2개 이상의 소견(6.7%)이었

으며, 이 중 골과 2개 이상의 소견은 통계학적으로 유의하게 NOD보다 많이 관찰되었다. 고배율 시야당 호산구의 개수는 EoE에서 87.2개(20~232개)로 NOD에서 2.2개(0~11개)에 비해 유의하게 많았다. 또한, EoE에서 호산구 미세농양(7명 대 0명; $p<0.01$), 호산구 탈과립(12명 대 1명; $p<0.01$), 해면화(11명 대 5명; $p=0.01$)가 유의하게 많았다. 그러나 고유판 유두부 길이 증가, 섬유화, 기저 세포층 증식은 유의한 차이가 없었다.

결론: 본 연구에서 EoE는 NOD와 구별되는 명확한 내시경 소견 및 임상병리적 특징들을 보였다. 연하곤란의 환자에 대한 접근에 있어 이러한 EoE의 특징을 숙지하는 것이 EoE의 진단에 도움이 되리라 생각한다.

색인단어: 호산구 식도염, 비폐쇄성 연하곤란, 내시경 소견, 병리 소견

참고문헌

1. Furuta GT, Liacouras CA, Collins MH, et al. Eosinophilic esophagitis in children and adults: a systematic review and consensus recommendations for diagnosis and treatment. *Gastroenterology* 2007;133:1342-1363.
2. Park H. Eosinophilic esophagitis. *Korean J Gastroenterol* 2007;50:286-291.
3. Winter HS, Madara JL, Stafford RJ, Grand RJ, Quinlan JE, Goldman H. Intraepithelial eosinophils: a new diagnostic criterion for reflux esophagitis. *Gastroenterology* 1982;83:818-823.
4. Attwood SE, Smyrk TC, Demeester TR, Jones JB. Esophageal eosinophilia with dysphagia. A distinct clinicopathologic syndrome. *Dig Dis Sci* 1993;38:109-116.
5. Kapel RC, Miller JK, Torres C, Aksoy S, Lash R, Katzka DA. Eosinophilic esophagitis: a prevalent disease in the United States that affects all age groups. *Gastroenterology* 2008;134:1316-1321.
6. Dellon ES, Aderoju A, Woosley JT, Sandler RS, Shaheen NJ. Variability in diagnostic criteria for eosinophilic esophagitis: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2300-2313.
7. Arora AS, Yamazaki K. Eosinophilic esophagitis: asthma of the esophagus? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:523-530.
8. Kanakala V, Lamb CA, Haigh C, Stirling RW, Attwood SE. The diagnosis of primary eosinophilic oesophagitis in adults: missed or misinterpreted? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010;22:848-855.
9. Sgouros SN, Bergele C, Mantides A. Eosinophilic esophagitis in adults: a systematic review. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006;18:211-217.
10. Gonsalves N, Policarpio-Nicolas M, Zhang Q, Rao MS, Hirano I. Histopathologic variability and endoscopic correlates in adults with eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endosc* 2006;64:313-319.
11. Patel N, Busler JF, Geisinger K, Geisinger K, Hill I. Are pathologists accurately diagnosing eosinophilic esophagitis in

- children? A 9-year single academic institutional experience with interobserver observations. *Int J Surg Pathol* 2010. [Epub ahead of print]
12. Rodrigo S, Abboud G, Oh D, et al. High intraepithelial eosinophil counts in esophageal squamous epithelium are not specific for eosinophilic esophagitis in adults. *Am J Gastroenterol* 2008;103:435-442.
13. Kim JW, Park JS, Kim YH, et al. Secondary achalasia by eosinophilic esophagitis. *Korean J Gastrointest Endosc* 2002;25:198-202.
14. Yu YH, Jo YJ, Jung MY, et al. Prevalence of eosinophilic esophagitis with dysphagia and reflux related symptoms in Korean patients. *Korean J Neurogastroenterol Motil* 2009;15:15-22.
15. Lee B, Park H, Yoon H, Kim HK, Kim HS. Three cases of eosinophilic esophagitis with dysphagia as a chief complaint. *Korean J Gastrointest Endosc* 2008;36:145-149.
16. Jung YM, Lee HS, Lee DH, et al. Clinical significance of incidentally detected eosinophilic esophagitis with pathologic review. *Korean J Gastroenterol* 2010;55:162-168.
17. Robbins J, Langmore S, Hind JA, Erlichman M. Dysphagia research in the 21st century and beyond: proceedings from Dysphagia Experts Meeting, August 21, 2001. *J Rehabil Res Dev* 2002;39:543-548.
18. Veerappan GR, Perry JL, Duncan TJ, et al. Prevalence of eosinophilic esophagitis in an adult population undergoing upper endoscopy: a prospective study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:420-426.
19. Sgouros SN, Bergle C, Mantides A. Eosinophilic esophagitis in adults: what is the clinical significance? *Endoscopy* 2006;38:515-520.
20. Dellon ES, Gibbs WB, Fritchie KJ, et al. Clinical, endoscopic, and histologic findings distinguish eosinophilic esophagitis from gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:1305-1313.
21. Straumann A, Spichtin HP, Grize L, Bucher KA, Beglinger C, Simon HU. Natural history of primary eosinophilic esophagitis: a follow-up of 30 adult patients for up to 11.5 years. *Gastroenterology* 2003;125:1660-1669.
22. Park SB, Kim GH, Choi MK, et al. A case of eosinophilic esophagitis found incidentally during the evaluation of a gastric submucosal tumor. *Korean J Gastrointest Endosc* 2009;39:212-216.
23. Straumann A, Bussmann C, Zuber M, Vannini S, Simon HU, Schoepfer A. Eosinophilic esophagitis: analysis of food impaction and perforation in 251 adolescent and adult patients. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:598-600.
24. Potter JW, Saeian K, Staff D, et al. Eosinophilic esophagitis in adults: an emerging problem with unique esophageal features. *Gastrointest Endosc* 2004;59:355-361.
25. Croese J, Fairley SK, Masson JW, et al. Clinical and endoscopic features of eosinophilic esophagitis in adults. *Gastrointest Endosc* 2003;58:516-522.
26. Desai TK, Stecevic V, Chang CH, Goldstein NS, Badizadegan K, Furuta GT. Association of eosinophilic inflammation with esophageal food impaction in adults. *Gastrointest Endosc* 2005;61:795-801.
27. Antonioli DA, Furuta GT. Allergic eosinophilic esophagitis: a primer for pathologists. *Semin Diagn Pathol* 2005;22:266-272.
28. Odze RD. Pathology of eosinophilic esophagitis: what the clinician needs to know. *Am J Gastroenterol* 2009;104:485-490.
29. Lee S, de Boer WB, Naran A, et al. More than just counting eosinophils: proximal oesophageal involvement and subepithelial sclerosis are major diagnostic criteria for eosinophilic oesophagitis. *J Clin Pathol* 2010;63:644-647.
30. Parfitt JR, Gregor JC, Suskin NG, Jawa HA, Driman DK. Eosinophilic esophagitis in adults: distinguishing features from gastroesophageal reflux disease: a study of 41 patients. *Mod Pathol* 2006;19:90-96.
31. Mueller S, Aigner T, Neureiter D, Stolte M. Eosinophil infiltration and degranulation in oesophageal mucosa from adult patients with eosinophilic oesophagitis: a retrospective and comparative study on pathological biopsy. *J Clin Pathol* 2006;59:1175-1180.
32. Steiner SJ, Kernek KM, Fitzgerald JF. Severity of basal cell hyperplasia differs in reflux versus eosinophilic esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;42:506-509.
33. Chehade M, Sampson HA, Morotti RA, Magid MS. Esophageal subepithelial fibrosis in children with eosinophilic esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;45:319-328.
34. Straumann A, Simon HU. The physiological and pathophysiological roles of eosinophils in the gastrointestinal tract. *Allergy* 2004;59:15-25.
35. Atkins D, Kramer R, Capocelli K, Lovell M, Furuta GT. Eosinophilic esophagitis: the newest esophageal inflammatory disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009;6:267-278.
36. Yam BM, Shaffer EA. Primary eosinophilic disorders of the gastrointestinal tract. *Gut* 2009;58:721-732.
37. Abonia JP, Blanchard C, Butz BB, et al. Involvement of mast cells in eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:140-149.